

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B））

研究期間：2018～2021

課題番号：18KK0234

研究課題名（和文）新規腫瘍原性ニッチである上皮内在性Tumor Hotspotの構造解析

研究課題名（英文）Structural analysis of tumor hotspots, an epithelial tissue-intrinsic novel oncogenic niche

研究代表者

田守 洋一郎 (Tamori, Yoichiro)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：10717325

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：ショウジョウバエの上皮組織（翅原基）をモデルとした実験で、がん原性変異細胞が、同上皮組織内に点在する微小環境（浸潤ホットスポット）において基底膜を破り間質への浸潤行動を始めることを発見した。流体解析を応用したTCPDプログラム（本研究で開発した組織内構造的の特異点を予測するプログラム）による解析の結果、組織内の特異点（鞍点・吸引点）として検出される場所がこれらの浸潤ホットスポットと一致することが明らかとなった。これは、がん細胞の間質への浸潤は、上皮組織に内在する特異的構造から始まるという新しい考え方を示すものであり、同様の現象が起こっている可能性をマウスの上皮組織でも観察した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん細胞の上皮層から間質への浸潤は、内在的に他とは異なる組織構造を持つ微小環境（浸潤ホットスポット）から始まることを発見した。このような現象は今までに報告されておらず、この研究成果は腫瘍悪性化プロセスの基本理解に新しい視点を提供するものとなる。また、流体解析を応用したTCPDプログラム（組織内の構造的の特異点を予測するプログラム）を用いて、ショウジョウバエの上皮組織において浸潤ホットスポットが検出できることを示した。生体組織の顕微鏡画像から腫瘍の浸潤が始まる場所を予測できるこのようなプログラムはこれまでにないものであり、将来的には全く新しい予防的な病理診断法の開発につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：In the experimental studies using *Drosophila* wing imaginal epithelia as a model, we found that oncogenic mutant cells break the basement membrane and begin their invasive behavior into the stroma in microenvironments (invasion hotspots) scattered within the epithelial tissue. Analysis using the TCPD program (a program developed in this study to predict structural singularities in tissues) based on fluid analysis revealed that the locations detected as tissue confluence points (saddle points and sink points) in the tissues coincided with these invasion hotspots. These data indicate a novel idea that cancer cell invasion into the stroma starts from structural singularities intrinsic to epithelial tissues. Our experiments using a mouse model also showed that a similar phenomenon might be able to occur in mammalian tissues as well.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：腫瘍形成 上皮組織 細胞増殖 組織構造 腫瘍浸潤 平面内細胞極性 ショウジョウバエ

## 1. 研究開始当初の背景

上皮組織に生じる悪性腫瘍は、変異細胞による組織恒常性の破綻と制御のきかない過増殖によって始まる。過去数十年にわたるがん研究の歴史の中で、悪性腫瘍の組織学的特徴は詳細に記述され、その原因となる遺伝学的バックグラウンド、特にがん遺伝子やがん抑制遺伝子ならびに関連するシグナル経路の変異に関しては膨大な知識が蓄積されてきた。これらの研究から、腫瘍形成は正常な上皮組織に出現した変異細胞（前がん細胞）に端を発し、さらなる変異の蓄積によって悪性腫瘍へ進化していくとの共通理解が得られてきている。その一方で、「前がん細胞は、どのようにして上皮の組織構造を破壊して過増殖を始めるのか？」という、腫瘍形成のきっかけとなる生体内での組織恒常性破綻の根本的なメカニズムは未だによく分かっていない。

このような中、当研究グループは、腫瘍形成最初期の細胞学的現象をショウジョウバエとマウス、各々の実際の生体上皮組織中で観察することに成功した<sup>1,2</sup>。また、ショウジョウバエの上皮組織（翅原基）において、がん原性変異細胞は組織から選択的に排除されることにより基本的に腫瘍形成が起こらない場所（コールドスポット）と、逆に排除されず非常に高い頻度で腫瘍形成へ移行する場所（ホットスポット）が存在することを発見した<sup>2</sup>。この観察結果から導き出された「腫瘍ホットスポット」という概念、つまり「上皮組織における腫瘍形成は、特異的な組織構造を持つ上皮内在性の微小環境である腫瘍ホットスポットから生じる」という考え方は、これまでになかったがん生物学の新しい概念である<sup>3</sup>。

これら腫瘍形成に関してホットスポットとコールドスポットとされる各々の場所の組織構造を詳細に調べたところ、ホットスポット領域に特異的な構造として、薄層が密着している基底膜、そして上皮層基底膜側に微小管の複雑な流体状パターンとして観察される平面内細胞極性パターンの乱れを発見した。この微小管の流体状パターンがぶつかって「よどみ形状」を見せている場所では細胞配置に乱れが生じており、この地点が腫瘍ホットスポットとほぼ一致することも分かってきた。このような上皮層基底膜側の構造はそれまでに報告されていないものであった。これらの発見から、腫瘍ホットスポットの組織構造は力学的安定性が他の場所とは異なっており、がん原性変異のような擾乱に対して脆弱性が高いのではないかと考え、流体力学を専門とするカリフォルニア州立大学 LA 校 (UCLA) 機械工学部の Dr. Taira 研究室との共同研究により、力学的な視点からの組織構造解析を導入するという本研究の着想に至った。

## 2. 研究の目的

上皮組織における腫瘍形成は、非常に高確率で組織内の特定の場所から生じることが、申請者らのこれまでの研究で分かってきた。さらにこの上皮内在性の腫瘍頻発微小環境「腫瘍ホットスポット」では、平面内細胞極性パターンと細胞配置の乱れ、そして基底膜の構造変化が観察されたことから、これらがこの腫瘍原性ニッチの形成と腫瘍形成の惹起に重要な役割を持っているという仮説を持った。本研究では分野横断的な国際共同研究を通して、このような新規腫瘍原性ニッチの組織構造、そしてそのような特異な構造を持つ場所から始まる腫瘍形成のメカニズムを、従来の遺伝学的、細胞学的実験に力学的な解析を加えることにより、上皮組織における腫瘍形成を新しい視点から理解するための基盤構築を目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 腫瘍ホットスポット型組織構造の形成に関与する因子の同定

ショウジョウバエの翅原基上皮組織をモデルにして、腫瘍ホットスポットに特異的な形状の基底膜および平面極性パターンと細胞配置の形成に対する、平面内細胞極性に関わるシグナル経路、およびホットスポット領域での内在的な活性亢進が観察されるシグナル経路、それぞれの役割を遺伝学的実験により解析する。これまでに研究代表者の研究室で行なった予備実験のスクリーニングにおいて、すでに腫瘍ホットスポットで特異的に強制発現を誘導することができる Gal4 ドライバーを数種類同定している。これらを用いて関連遺伝子の発現強度と活性領域を実験的に変更した場合に、基底膜の形状、細胞の配向性、微小管の極性配置などがどのように応答・変化するのかを解析する。この結果をもとに、ホットスポットではない場所（コールドスポット）に異所的にホットスポット特異的な組織構造を誘導する条件を、遺伝学的モザイクテクニクを用いて同定する。

### (2) 腫瘍ホットスポットの物理特性の解析と培養細胞における再現

これまでの顕微鏡による解析結果から、ショウジョウバエ翅原基上皮組織の腫瘍ホットスポット領域では、方向性を持った細胞配置が合流して乱れが生じていることに加えて、基底膜がコールドスポット領域のものに比べて層が密になっていることが分かっている。これらの観察結

果から、ホットスポット領域の組織構造はコールドスポットに比べて物理的に硬い可能性が考えられる。そこで、原子間力顕微鏡を用いてホットスポット領域とコールドスポット領域の基底膜側の組織の硬さを実測する。また、画像解析データをもとにホットスポットとコールドスポットの物理特性（細胞が感知する硬さなど）を算出することによりスポット間の物理的特性の違いを明らかにする。

### (3) マウスの様々な臓器における前がん細胞の挙動解析と腫瘍ホットスポットの探索

ショウジョウバエと培養細胞での実験から得られる腫瘍ホットスポットの特徴について、哺乳類の上皮組織においてどの程度、どういう場所に存在するのかを検討する。マウス各臓器の上皮組織に誘導したがん原性変異細胞の挙動解析を実施するために、これまでに分担研究者のチームが開発したモザイクマウスモデル(CK19-CreERT2-YFP/RasV12-GFP)<sup>1</sup>を用いる。このマウスでは、少量のタモキシフェン投与によってモザイク状に Ras のがん原性変異 (RasV12) と GFP の共発現を誘導し、正常上皮組織内の RasV12 変異細胞の挙動を観察することが出来る。このマウスモデルを用いて、肺、脾、小腸、乳腺の各上皮層に少数の RasV12 変異細胞をモザイク状に誘導したときの挙動を継時的に観察する。各組織において、管腔側へ排除される細胞、基底膜下間質側へ移動する細胞、または上皮層内に留まる細胞の比率を算出し、RasV12 変異細胞の上皮層からの排除効率が大きく変動する領域を詳細に検討する。各々の領域において、基底膜の形状や細胞の配向性など、ショウジョウバエと培養細胞での実験から得られる腫瘍ホットスポットの特徴が認められるかを評価し、腫瘍ホットスポットの構造・形成に関わる制御因子の種を超えた一般性、類似性を検証する。

## 4. 研究成果

### (1) 腫瘍ホットスポット型組織構造の形成に対する Notch シグナル経路の関与

腫瘍ホットスポットに特異的な組織構造の形成について、平面内細胞極性形成に関連するシグナル経路、および腫瘍ホットスポット領域で内在的な活性亢進が観察されるシグナル経路の役割を検討するために、Gal4-UAS 強制発現系システムを用いて、ショウジョウバエの翅原基上皮組織内のホットスポット領域で各シグナル経路の主要な構成遺伝子に対する RNAi を発現させることにより各々の遺伝子の発現阻害実験を行ったところ、どちらのシグナル経路を阻害した場合でも、ホットスポットに特異的な平面極性と細胞配置のパターンに乱れが生じることが確認された。

この中でも特に、同上皮組織の腹側遠位部のホットスポット特異的に内在性の活性が見られる Delta-Notch シグナル経路のレセプターである Notch の発現阻害を行なったところ、ホットスポットに特有の細胞配置のパターンに乱れが生じた。この場所における Notch シグナル経路の主な役割は、感覚器官前駆細胞の分化誘導であることが以前に報告されていることから、さらに Notch シグナル経路の下流で感覚器官前駆細胞の分化に重要な役割を持つ *achaete-scute complex (as-c)* に注目した。そこで、*achaete* と *scute* 両方の遺伝子の二重変異アリルを持つヘミ接合変異体の翅原基上皮組織を観察したところ、本来この領域で見られる特有の方向性を持った細胞配置パターンが変化していることを発見した。これらのパターン変化について、米国 UCLA の国際共同研究先 Taira lab との共同研究によって開発した TCPD プログラム (流体解析を応用した組織内構造的な特異点を予測するプログラム) を用いてホットスポットに特異的なよどみ点 (鞍点・吸引点) の解析を行ったところ、Notch の発現阻害を行なった組織では、よどみ点が元々のホットスポットの位置から同組織内の前方方向へ移動するケースが多く観察された。また、*as-c* のヘミ接合変異体の組織では、よどみ点が元々のホットスポットの位置から消失もしくは不明瞭になると同時に、周辺他の場所で新たに出現したものが検出されるケースが観察された<sup>4</sup>。

### (2) 浸潤ホットスポットの発見

ショウジョウバエ翅原基上皮組織において、腫瘍ホットスポットとそれ以外の場所でのがん原性変異細胞の挙動の違いと、各々の場所での内在的な組織構造との関係を解析する中で、がん進展に関わる新しい現象の発見があった。

上皮極性形成に関与するがん抑制遺伝子 (*Igl* もしくは *scrib*) の変異細胞にがん原性 Ras の変異 (RasV12) を導入した二重変異細胞を用いて、このがん原性変異細胞の同上皮組織内での表現型の解析を行ったところ、同変異細胞のクローンは、腫瘍ホットスポット領域において、2種類の異なる腫瘍を形成することを発見した。つまり、同じ上皮組織内でも、がん原性変異細胞が管腔側に逸脱した場合、増殖はするが浸潤行動は示さない良性腫瘍を形成し、その一方で同変異細胞が基底膜側へ逸脱し間質側へ移動した場合、増殖を止めて多くの突起を伸ばす浸潤性の細胞に変化することが確認された。

さらにこの上皮層基底膜側への逸脱と間質への浸潤行動は、腫瘍ホットスポット領域の中でもいくつかのさらに特異的な微小スポット (浸潤ホットスポット) から始まることを発見した。

TCPD プログラムによる解析の結果、組織内のよどみ点（鞍点・吸引点）として検出される場所がこれらの浸潤ホットスポットと一致することが明らかとなった。これらの観察結果は、腫瘍形成が上皮組織に内在する特定の領域から始まるという本研究課題の本来の仮説を裏付けるだけでなく、さらになん細胞の間質への浸潤行動は、腫瘍ホットスポット領域内に点在する微小な特異点から始まることを示しており非常に重要な発見である。

### (3) 浸潤ホットスポット特異的組織構造とがん細胞浸潤開始の関係

ショウジョウバエ翅原基上皮組織における Notch の発現阻害、もしくは *as-c* 変異体の同組織において、TCPD プログラムでよどみ点として検出される浸潤ホットスポットが、元々の場所から消失もしくは移動することに注目して、これらの実験条件において、がん原性変異細胞 (*Ig1* 変異と *RasV12* の二重変異細胞) が間質へ浸潤する起点も浸潤ホットスポットと同様に変化するかどうかを検討する実験を行なった。

Notch-RNAi によって Notch の発現を阻害した場合、よどみ点が元々のホットスポットの位置から同組織内の前方方向へ移動しており、二重変異細胞の間質への浸潤も同様に元々のホットスポットの位置から少し前方の場所から生じることが確認された。また、*as-c* 変異体では、よどみ点が元々のホットスポットの位置から消失もしくは不明瞭になると同時に、周辺の他の場所でも新たに出現することが観察されており、この場合も二重変異細胞の間質への浸潤は、元々のホットスポットの位置だけでなく、周辺の他の場所からも生じることが観察された。これらの結果は、がん原性変異細胞の間質への浸潤が、TCPD プログラムでよどみ点として検出される構造的な特異点から始まることを裏付けるものである。

### (4) 浸潤ホットスポットの物理特性の解析

ショウジョウバエの翅原基上皮組織において、腫瘍浸潤が始まる特異点（浸潤ホットスポット）の基底膜側の物理特性が同組織の他の領域と違うことを調べるために、浸潤ホットスポットに特異的な遺伝子発現を誘導することができる Gal4 ドライバーを同定した。この Gal4 ドライバーを用いて、浸潤ホットスポットの細胞だけを蛍光プローブ (RFP) で可視化し、原子間力顕微鏡 (AFM) により表面構造と弾性 (ヤング率) の解析を行った。その結果、特異点の基底膜側は、周辺組織と比べて有意に硬いことを示すデータが得られた。TCPD プログラムを用いた解析から、浸潤ホットスポットは方向性を持った細胞配置のよどみ点（鞍点・吸引点）となっており、他の領域に比べて細胞間に圧縮ストレスが生じていると考えられることから、この AFM による解析結果は TCPD による予測と一致するものである。

### (5) マウスにおける腫瘍・浸潤ホットスポットの探索

これまでに分担研究者 (昆) のチームが作出したマウスモデル (CK19-CreERT2-YFP/RasV12-GFP)<sup>1</sup> を用いて、少量のタモキシフェン投与によってモザイク状に RasV12 と GFP の共発現を誘導し、各種臓器の上皮組織にモザイク状に誘導した Ras 変異細胞の浸潤行動を解析した。RasV12 変異細胞の誘導後 1 ヶ月までの間質への侵入率を検討したところ、膵臓や乳腺では非常に低い割合 (5%以下) であるのに対し、肺 (特に細気管支) では約 40%以上の RasV12 変異細胞が間質へ侵入することを確認した。これらのデータは、各臓器に特徴的な何らかの内在的要因が腫瘍細胞の浸潤に影響を持っていることを示しており、浸潤ホットスポットのような微小環境の関与を窺わせる。現在この解析をさらに発展・高分解能化させ、各器官の上皮組織内において、RasV12 変異細胞の間質への侵入率が大きく変動する部域の詳細な検討を行なっている。

以上の研究結果は、上皮組織における腫瘍形成は力学的特徴が他とは異なる組織構造を持つ微小環境から始まるという、本研究課題申請当初の仮説を証明するだけでなく、がん細胞の間質への浸潤が、このような特異的な組織構造を持つ場所（浸潤ホットスポット）から始まることを示すものである。このような現象は今までに報告されておらず、この研究成果は、がんの浸潤開始、つまり腫瘍の悪性化プロセスの基本理解に新しい視点を提供するものとなる。また、組織内の構造的な特異点を予測するプログラムとして、国際共同研究によって開発した TCPD プログラムを用いた解析により、ショウジョウバエの上皮組織において浸潤ホットスポットが検出できることを示した。このような、生体組織の顕微鏡画像から腫瘍の浸潤が始まる場所を予測できるプログラムはこれまでにないものであり、将来的にはこれを基盤として全く新しい予防的な病理診断法の開発につながることを期待される。

### <引用文献>

- ① Kon, S., et al. (2017). Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes. *Nature Cell Biology*,

19, 530-541.

- ② Tamori, Y., Suzuki, E. and Deng, W.-M. (2016). Epithelial tumors originate in tumor hotspots, a tissue-intrinsic microenvironment. *PLoS Biology* 14(9): e1002537.
- ③ Tamori, Y. and Deng, W.-M. (2017). Tissue-intrinsic tumor hotspots: terrior for tumorigenesis. *Trends in Cancer*, 3, 259-268.
- ④ Kobayashi, R., et al. (2022). Tumor-cell invasion initiates at invasion hotspots, an epithelial tissue-intrinsic microenvironment. *bioRxiv* (2021) doi: 10.1101/2021.09.28.462102.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 奈良真吾, 田守洋一郎	4. 巻 274
2. 論文標題 細胞競合における機械刺激応答を介した組織修復	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 434-441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 小林怜, 田守洋一郎	4. 巻 53
2. 論文標題 腫瘍ホットスポット : 組織内在性のがん原性ニッチ	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 121-125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tamori Yoichiro	4. 巻 1167
2. 論文標題 The Initial Stage of Tumorigenesis in Drosophila Epithelial Tissues	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 87 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-23629-8_5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 田守 洋一郎、藤田 恭之	4. 巻 91
2. 論文標題 細胞競合と補償的細胞成長による組織恒常性維持	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 147 ~ 158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2019.910147	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小林 怜, 田守 洋一郎	4. 巻 4
2. 論文標題 腫瘍ホットスポット : 組織内在性のがん原性ニッチ	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 90-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Rei, Takishima Hiroaki, Deng Sheng, Fujita Yasuyuki, Tamori Yoichiro	4. 巻 2021.09.28
2. 論文標題 Tumor-Cell Invasion Initiates at Invasion Hotspots, an Epithelial Tissue-Intrinsic Microenvironment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 462102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2021.09.28.462102	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kohashi Koki, Mori Yusuke, Narumi Rika, Kozawa Kei, Kamasaki Tomoko, Ishikawa Susumu, Kajita Mihoko, Kobayashi Rei, Tamori Yoichiro, Fujita Yasuyuki	4. 巻 31
2. 論文標題 Sequential oncogenic mutations influence cell competition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 3984 ~ 3995.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2021.06.064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishihara Seiichiro, Haga Hisashi	4. 巻 14
2. 論文標題 Matrix Stiffness Contributes to Cancer Progression by Regulating Transcription Factors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1049 ~ 1049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14041049	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oyama Hiroshi, Nukuda Akihiro, Ishihara Seiichiro, Haga Hisashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Soft surfaces promote astrocytic differentiation of mouse embryonic neural stem cells via dephosphorylation of MRLC in the absence of serum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-99059-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kon Shunsuke, Fujita Yasuyuki	4. 巻 476
2. 論文標題 Cell competition-induced apical elimination of transformed cells, EDAC, orchestrates the cellular homeostasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 112 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2021.03.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Rei Kobayashi, Yasuyuki Fujita, Yoichiro Tamori
2. 発表標題 The tissue-intrinsic local microenvironment makes a decisive influence on tumor invasiveness
3. 学会等名 Barcelona BioMed Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoichiro Tamori
2. 発表標題 Decisive roles of the tissue-intrinsic local microenvironment in tumor evolution
3. 学会等名 The 4th Morphomeostasis Meeting (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rei Kobayashi, Yasuyuki Fujita, Yoichiro Tamori
2. 発表標題 The tissue-intrinsic local microenvironment makes a decisive influence on tumor invasiveness
3. 学会等名 60th Annual Drosophila Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rei Kobayashi, Yasuyuki Fujita, Yoichiro Tamori
2. 発表標題 The tissue-intrinsic local microenvironment makes a decisive influence on tumor invasiveness
3. 学会等名 Barcelona BioMed Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林 怜, 藤田 恭之, 田守 洋一郎
2. 発表標題 腫瘍の浸潤性を左右する上皮内在性微小環境の解析
3. 学会等名 細胞競合コロキウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 昆俊亮
2. 発表標題 がん細胞が誕生したときの生体内反応
3. 学会等名 第53回 フォーラム富山「創薬」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sheng Deng
2. 発表標題 Tumor-cell invasion initiates at invasion hotspots, an epithelial tissue-intrinsic microenvironment
3. 学会等名 第14回日本ショウジョウバエ研究集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田守洋一郎
2. 発表標題 がんの進行における必然性と倍数性
3. 学会等名 第9回細胞競合コロキウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林怜, 藤田恭之, 田守洋一郎
2. 発表標題 組織内在性の微小環境に依存したがん細胞の浸潤性獲得
3. 学会等名 第9回細胞競合コロキウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sheng Deng, 池口純規, 藤田恭之, 田 洋一郎
2. 発表標題 Polyploidy in tumor cell invasion
3. 学会等名 第9回細胞競合コロキウム
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	石原 誠一郎  (Ishihara Seiichiro)  (10719933)	北海道大学・先端生命科学研究院・助教   (10101)	
研究分担者	昆 俊亮  (Kon Shunsuke)  (70506641)	東京理科大学・研究推進機構生命医科学研究所・講師   (32660)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	平 邦彦  (Taira Kunihiko)	カリフォルニア大学ロサンゼルス校・Samueli School Of Engineering・Professor	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
米国	University of California, Los Angeles	Tulane University	